

G. ALİTRETİNOİN

Tuğba ÖZKÖK AKBULUT¹

ÖZET

Alitretinoin (9-cis-retinoik asit), topikal formülasyonu (%0,1 jel) sınırlı Kaposi sarkomu tedavisinde endike olan bir retinoiddir. Etkisini diğer retinoidlerden farklı olarak tüm retinoik asit reseptörleri ve retinoid X reseptörlerine bağlanarak gösterir. Böylece hem antiproliferatif, apoptotik etki, hem de antiinflamatuar ve immünmodülatuar etkiye sahiptir. Kaposi sarkomu tedavisi yanında deri yaşlanması ve piyojenik granülom tedavisinde kullanılmış ve etkili bulunmuştur. Diğer retinoidlere kıyasla daha iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu düşünülmektedir.

Giriş

Alitretinoin veya 9-cis-retinoik asit, tretinoinin izomerizasyonundan sonra elde edilen, ciltte ve dolaşımda rutin olarak bulunan endojen birinci nesil bir retinoiddir (1). Alitretinoin, lokalize Kaposi sarkomu (KS) için 1999 yılında FDA onayı almıştır. Topikal alitretinoin %0.1 jel yanında sistemik (oral) formülasyonu da mevcuttur. Bu bölümde sadece topikal alitretinoin anlatılmaktadır. Diğer retinoidlere kıyasla daha iyi bir güvenlik profiline sahip olan alitretinoin, diğer birçok retinoide yanıt veren dermatozu yönetirken değerli bir alternatif olabilir (2).

Etki Mekanizması

Alitretinoin, diğer retinoidlerden farklı olarak hem retinoik asit reseptörleri (RAR)'nden RAR α , RAR β , RAR γ hem de retinoid X reseptörleri (RXR)'nden RXR α , RXR β , RXR γ 'a bağlanır. Bilindiği üzere RAR reseptörleri hücre çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesinden, RXR reseptörlerinin aktivasyonu ise apoptozis ile ilişkilidir. (2) (Şekil 13) Alitretinoinin farmakodinamik etkileri antiinflamatuar ve immünmodülatör etkileri ile antiproliferatif ve apoptotik etkiler olmak üzere gruplandırılabilir. (3)

¹ Uzm. Dr. Tuğba ÖZKÖK AKBULUT, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Bölümü tugbaozkokakbulut@gmail.com

Tablo 10: Topikal alitretinoinin klinik özellikleri

Topikal Alitretinoin	
Sınıfı	RAR ve RXR analogu, endojen birinci nesil retinoid
Etki Mekanizması	Normal hücrelerin ve tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder Hücre farklılaşmasını indükler Apoptotik Antiinflamatuvar Antiproliferatif
Endikasyon	Lokalize kutanöz Kaposi sarkomu
Doz	1.hafta: günde 2 kez, 2.hafta: günde 3 kez, 3. hafta günde 4 kez
Yan etki / Kontraendikasyon	Uygulama bölgesinde ortaya çıkan kızarıklık, döküntü, ödem, parestezi, kaşıntı ve ağrı
Gebelik kategorisi	X
Laktasyon	Emzirme döneminde kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Potansiyel kar-zarar oranına göre karar verilir.
Çocuklarda kullanım	Çocuklarda topikal kullanımı ile ilgili etkinlik ve güvenlik verisi bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, Harwood C, Peris K, Marmol VD, et al; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). Eur J Cancer. 2019; 114:117-127.
2. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. J Dermatolog Treat. 2017;28(8):684-696.
3. Bubna AK. Alitretinoin in dermatology-An update. Indian J Dermatol 2015; 60:520
4. Cheng C, Michaels J, Scheinfeld N. Alitretinoin: A comprehensive review. Expert Opin Investig Drugs 2008; 17:437-43.
5. Molin S, Ruzicka T. Alitretinoin: A new treatment option for chronic refractory hand eczema. Hautarzt 2008; 59:703-9.
6. Cheer SM, Foster RH. Alitretinoin. Am J Clin Dermatol 2000; 1:307-14.
7. Schwartz RA, Micali G, Nasca RM, Scuderi L. Kaposi sarcoma: A continuing conundrum. J Am Acad Dermatol 2008; 59:179-206.
8. Aboulafia DM, Norris D, Henry D, Grossman RJ, Thomas J, Bundow D, et al. 9 cis retinoic acid capsules in the treatment of AIDS related Kaposi sarcoma: Results of a phase 2 multicentre clinical trial. Arch Dermatol 2003; 139:178-86.
9. Baumann L, Vujevich J, Halem M, Martin LK, Kerdel F, Lazarus M, et al. Open label

- pilot study of alitretinoin gel 0.1% in the treatment of photoaging. *Cutis* 2005; 76:69-73.
10. Maloney DM, Schmidt JD, Duvic M. Alitretinoin gel to treat pyogenic granuloma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:969-70.
 11. Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, Donnell D, Yocum R; International Panretin Gel KS Study Group. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(2):77-87.
 12. Duvic M, Friedman-Kien AE, Looney DJ, Miles SA, Myskowski PL, Scadden DT, et al. Topical treatment of cutaneous lesions of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma using alitretinoin gel: results of phase 1 and 2 trials. *Arch Dermatol*. 2000;136(12):1461-9.
 13. Morganroth GS. Topical 0.1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol* 2002; 138:542-3.
 14. Rongioletti F, Zaccaria E, Viglizzo G. Failure of topical 0.1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma: first European experience. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):856-7.
 15. Luchsinger I, Vogler T, Schwieger-Briel A, Knöpfel N, Wälchli R, Weibel L, et al. Safe and effective use of alitretinoin in children with recalcitrant hand eczema and other dermatoses- a retrospective analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):1037-1042.